EXPOSÉ

DES TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PIERRE TEISSIER

CANDIDAT A L'AGRÉGATION POUR LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(Section de Pathologie interne et de Médecine légale)

CONCOURS DU 15 DÉCEMBRE 1897

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

I. TITRES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Bordeaux, 1883.

Interne provisoire des Hôpitaux de Bordeaux, 1885-1886,

Interne lauréat des Hôpitaux de Paris, 1890.
Médaille d'argent (concours de 4[e] année).

Docteur en Médecine, 1894. Médaille d'argent; prix de thèse.

Lauréat de l'Académie des Sciences. — Prix Montyon, 1894.

Lauréat de la Faculté de Médecine. — Prix Châteauvillard, 1895.

Lauréat de la Faculté de Médecine. — Prix Barbier, 1896.

Moniteur au Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée, années 1891-1897.

Chef de clinique médicale à l'Hôpital de la Charité, 1894-1897.

Chargé des fonctions de Chef de laboratoire à la Clinique médicale de la Charité, 1897.

II. ENSEIGNEMENT

Conférences de Bactériologie (en collaboration avec MM. les Docteurs Wurtz et Mosny, années 1895, 1896, 1897.

Conférences de Séméiologie à l'hôpital de la Charité (service de M. le Professeur Potain, années 1894, 1895, 1896, 1897.

III. TRAVAUX SCIENTIFIQUES

A. BACTÉRIOLOGIE ET MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Étude des propriétés chromogènes permanentes ou facultatives de certains microbes pathogènes ou saprophytes cultivés sur l'albumine de l'œuf coagulée. (Mémoire, *Arch. de Méd. exp.*, mars 1894.)

C'est l'étude de l'*ovialbumine coagulée* comme milieu de culture des microbes pathogènes ou saprophytes *chromogènes*. — L'albumine, coagulée à 70°, se transforme en un milieu nutritif.

L'albumine, puisée directement par une pipette à travers la coquille stérilisée de l'œuf, était répartie dans des tubes à essai parfaitement stériles, et *gélatinisée* tantôt par la coagulation à une température de 70°, tantôt par la coction à une température plus élevée. Ce procédé nous avait paru plus simple que l'utilisation de l'œuf lui-même ou des tranches de blanc d'œuf cuit.

Ensemencement était fait de différents microbes pathogènes ou saprophytes, *doués d'un pouvoir chromogène permanent*, comme le st. p. aureus, le bacille pyocyanique, etc., etc., ou *susceptibles d'acquérir la propriété de donner du pigment*, comme le bacille de la morve, du charbon, de la diphtérie.

Les résultats obtenus furent les suivants. Le pouvoir chromogène du *st. p. aureus* qui, sur milieux nutritifs exposés à la température de

37°, arrive à disparaître à peu près complètement, non seulement persiste sur le milieu albumineux, mais encore s'exalte d'une façon très marquée. Il en fut de même pour le *bacille pyocyanique*, le *bacille de la diarrhée verte*.

L'albumine coagulée révèle le pouvoir chromogène facultatif de certaines variétés microbiennes : bacille de la *fièvre typhoïde*, de la *morve*, du *charbon*, du *choléra*, de la *diphtérie*. C'est ainsi que le bacille du charbon donne une culture qui, d'abord blanc laiteux, tourne rapidement au gris et au marron ; que le bacille de la morve, dont la culture sur pomme de terre devient foncée au bout d'un certain temps, donne sur l'albumine des colonies de couleur jaune citron.

— Au cours d'expériences faites à la même époque et dont quelques résultats furent mentionnés dans ce mémoire, il nous fut donné de constater que l'albumine de l'œuf, au même titre que les toxalbumines, a son *pouvoir bactéricide supprimé ou détruit* par certaines températures.

Le pouvoir bactéricide du blanc d'œuf, résultant des diverses variétés d'albumines qui le constituent, disparaît progressivement et d'une façon pour ainsi dire proportionnelle au degré de température appliquée. C'est ainsi que l'ovialbumine à 55° est plus bactéricide que l'ovialbumine exposée à 70°, qui l'est à son tour plus que l'albumine durcie par la cuisson, celle-ci constituant le milieu de culture le plus satisfaisant.

Contribution à l'étude du microcoque tétragène. (*Arch. de Méd. exp.*, 1er janvier 1896.)

Depuis quelques années, un certain nombre de recherches cliniques et expérimentales ont mis en lumière les propriétés biologiques et les effets pathogènes du microcoque tétragène. Koch lui faisait jouer un rôle dans le processus destructeur des cavernes ; Karlinsky mettait en évidence ses propriétés pyogènes ; Netter, Chauffard montraient que ce microorganisme était également susceptible de déterminer une infection généralisée.

Nous avons cru qu'il pouvait y avoir intérêt à étudier expérimentalement les effets pathogènes du tétragène. Les caractères morphologiques et biologiques de la variété de tétragène que nous avions pu recueillir, variété dite septique, par rapport aux autres espèces presque exclusivement saprophytes, ont fait l'objet de la première partie de cette étude. Voici les conclusions de ces recherches :

Le micrococcus tetragenus est un organisme surtout aérobie; il peut végéter et conserver très longtemps sa vitalité dans les milieux privés d'air, mais sans donner d'abondantes cultures.

Il est constitué de coques plus ou moins volumineuses, isolées, associées en diplocoques, ou disposées en tétrades. Ces tétrades tirent leur origine d'une cellule volumineuse, qui se divise par bipartition successive et non simultanée, comme on l'avait prétendu. Les éléments de la tétrade sont de même forme mais de moindre volume que la cellule mère. Les éléments isolés ou les tétrades sont dépourvus de capsule dans les milieux de culture; la capsule existe au contraire pour le tétragène recueilli dans le sang ou les viscères des animaux inoculés. Cette capsule facilement colorable présente des contours irréguliers et des stries plus ou moins nombreuses qui séparent les éléments accolés.

Les cultures de tétragène en stries sur milieux solides ont un aspect pathognomonique. La température eugénésique est de 37° à 39°. Une température de 42° suffit à diminuer la vitalité du tétragène. La vitalité disparait complètement après plusieurs heures d'exposition à une température de 65°, 62°, 52°.

Le microeoccus tetragenus est un organisme très pathogène pour les animaux, surtout pour le cobaye et la souris blanche. Sa virulence parfois extrême est très persistante, et indépendante de l'âge de la culture; elle est exaltée par l'inoculation préalable, aux animaux en expérience, de cultures chauffées, du filtrat, de la tuberculine. Pour un tétragène d'une virulence donnée, les effets pathogènes dépendent plutôt de la virulence que de la quantité de la culture injectée.

Selon la virulence, le tétragène détermine, injecté sous la peau, de l'induration, des eschares sèches ou humides, des abcès caséeux à évolution froide ou des collections renfermant un pus rappelant l'aspect des cultures sur gélose.

Injecté dans les séreuses, le tétragène provoque, selon sa virulence,

une simple inflammation avec hyperémie généralisée, une exsudation néomembraneuse se terminant parfois par des adhérences, des épanchements séreux, hémorragiques ou purulents offrant toujours le même pus caractéristique.

En dehors de la lésion locale, il se développe toujours une septicémie généralisée d'intensité variable. Cette septicémie se manifeste par des symptômes généraux, tels que : élévation de température, prostration, somnolence, immobilité, amaigrissement. Injecté à des femelles cobayes pleines, le tétragène se retrouve dans le placenta et les viscères du fœtus.

Le tétragène introduit spontanément ou expérimentalement par la voie stomacale peut déterminer une septicémie mortelle ; il peut, par sa pénétration à travers les parois intestinales, provoquer une péritonite, lorsque le péritoine a été préalablement traumatisé par une inoculation de culture filtrée ou de culture chauffée.

Les cultures chauffées à 60° ou à 115° et devenues stériles, perdent toute propriété pyogène, mais restent douées d'une certaine toxicité.

Les cultures filtrées sont peu toxiques. Il en est de même du précipité alcoolique repris par l'eau distillée.

Les cultures réduites au dixième de leur volume par l'ébullition et l'extrait alcoolique évaporé dans le vide à basse température, sont plus toxiques, et déterminent de l'hypothermie, de l'amaigrissement.

Contribution à l'étude du champignon du muguet. (*Arch. de Méd. exp.*, mai 1897.)

En mars 1895, nous avons relaté un fait, observé par nous, d'angine pseudo-membraneuse chez une syphilitique, due exclusivement aux formes levures du champignon du muguet. Nous avons été ainsi conduit à étudier plus complètement ce champignon au double point de vue de sa morphologie et de ses propriétés pathogènes.

Les résultats obtenus, confirmatifs ou infirmatifs de certaines données récentes nous ont paru comporter quelques applications pratiques. Voici ces résultats :

La gélose peptonisée, *acidifiée* ou *alcalinisée*, permet d'obtenir des

cultures de champignon du muguet également abondantes. Un excès d'acide (surtout l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique), un excès d'alcali (principalement l'ammoniaque, la potasse) arrêtent ou entravent la végétation.

La réaction *acide* ou *alcaline* de la gélose impose à la culture du muguet un *aspect essentiellement différent*. La culture sur milieu acide est *lisse*, *humide*, non *adhérente*, la culture sur milieu alcalin se *plisse*, se *fripe*, est *très adhérente*.

Les *aspects divers de cultures* correspondent à *des différences morphologiques du champignon*. Les milieux acides sont composés exclusivement de *formes levures*, les cultures alcalines sont composées pour la plus grande part de *filaments formant mycélisation*. La forme levure paraît être la forme la plus résistante du champignon.

Le développement du champignon sur gélose acide, entraîne l'alcalinisation de ce milieu nutritif. La forme levure subit alors une certaine filamentisation, et en même temps que le tube rouge vire au bleu, la culture se plisse, devient plus sèche et plus adhérente.

Cette alcalinisation très rapide pour les milieux acidifiés avec les acides, acétique, formique et lactique, ne se produit pas avec l'acide sulfurique, ou se produit tardivement avec l'acide chlorhydrique. *Elle est due à la formation du carbonate d'ammoniaque.* Cette transformation ne s'opère qu'en présence *de l'air*, comme en témoignent les expériences sur milieux liquides.

La *levure de la bière* subit les mêmes métamorphoses et provoque la même alcalinisation du milieu nutritif.

Ces résultats s'obtiennent également par symbiose microbienne aboutissant à la fermentation acide du milieu nutritif; mais dans ce cas, l'alcalinisation du milieu acide ne se produit pas.

Le champignon du muguet ne fait pas fermenter la lactose, il se développe à peine sur le lait. Si on a soin de déterminer la coagulation du lait soit par l'addition d'un acide minéral soit par l'addition préalable de microbes tels que le bacillus coli ou le bacillus subtilis, le champignon se développe assez abondamment et surtout sous la forme levure.

Les observations précédentes peuvent nous permettre d'expliquer certaines variations morphologiques du champignon du muguet devenu pathogène, et légitiment dans une certaine mesure les idées

de Gubler sur les conditions étiologiques primordiales de la stomatite crémeuse, tout en confirmant certaines données pathogéniques restées encore hypothétiques, malgré leur grande vraisemblance.

La réaction acide de la bouche précède, comme l'avait indiqué Gubler, l'apparition du muguet. Lorsqu'on examine ce muguet, au début, alors qu'il n'y a sur la langue que quelques petits points blancs discrets, et lorsque le malade accuse à peine de la sécheresse buccale, cette réaction acide est très nette; ce qui domine alors c'est la forme levure avec quelques filaments courts. Archambault a décrit à la surface de la muqueuse malade le développement *initial* de ce qu'on appelait alors les spores. Plus tard, le muguet prenant de l'extension et devenant confluent, la filamentisation s'accentue, on trouve alors la *forme globulo-filamenteuse*; mais les levures sont toujours plus abondantes à la surface et les filaments à la profondeur. A ce moment la réaction générale est acide; dans certains cas cependant, nous avons pu trouver, en plusieurs points, une réaction alcaline; c'est là, il est vrai, une constatation fort délicate et justiciable de nombreuses causes d'erreurs.

Dans le *muguet dermique profond*, Parrot avait noté que les couches superficielles contiennent plutôt des levures, que les couches profondes renferment plutôt des filaments. Dans le muguet *gastrique*, le même auteur avait montré que les glandes détruites dans leurs parties superficielles et dont les culs-de-sac étaient considérablement distendus, ressemblaient à des calebasses *pleines de spores*.

L'acidité buccale ou gastrique tend donc vraisemblablement à favoriser dans les débuts le développement des formes levures; la présence des filaments dans la profondeur se peut expliquer par l'absence d'oxygène, et par l'alcalinité du sang.

Cette alcalinité du sang permet de comprendre du reste pourquoi, dans les injections intra-vasculaires du champignon chez les animaux, la forme filamenteuse se développe seule. Heller a montré que la filamentisation dans les cavités vasculaires n'est pas un phénomène cadavérique.

Si la réaction acide ne suffit pas à expliquer tous les faits, elle joue certainement, comme l'avait établi Gubler, un rôle important. Nous savons toutefois, d'après une observation de Brocq (développement du muguet sur un sujet sain), et d'après celles que nous avons rapportées

nous-mêmes dans les *Archives de Médecine expérimentale*, que le muguet peut se développer en dehors de toute sécheresse buccale, en dehors de toute acidité du milieu buccal.

L'existence habituelle de cette acidité est prouvée suffisamment par l'efficacité des alcalins dans le traitement du muguet; cette efficacité est cliniquement démontrée, et nous paraît confirmée par nos expériences, ainsi bien que par celles de Roux et Linossier. Le traitement alcalin agit directement en entravant la végétation du champignon.

On sait d'autre part que la stomatite crémeuse se développe surtout chez des cachectiques, chez les vieillards soumis à l'alimentation lactée, chez les enfants naissants, dont le lait est la nourriture exclusive. L'expérimentation montre que le lait est un mauvais milieu de culture pour le champignon du muguet; il faut donc qu'il subisse durant la stase intra-buccale des modifications telles qu'il puisse être transformé en substance utilisable par les parasites; il faut qu'il y ait fermentation. Or, cette fermentation, favorisée soit par le mauvais entretien des biberons, ou par la malpropreté de la bouche, par l'absence de la salive et par la stase alimentaire, relève vraisemblablement, disait-on, de l'action des nombreux saprophytes qui séjournent dans la bouche et dont le rôle est facilité par toutes ces conditions antérieures. Nos expériences montrent la réalité de cette action microbienne dont l'effet est de produire de l'acide lactique et même de l'acide butyrique, comme Quinquaud l'avait indiqué pour le muguet buccal.

ÉTUDES SUR L'ANGUILLULE STERCORALE

I. **De la pénétration dans le sang de l'homme des embryons de l'anguillule stercorale.** (*Comm. à l'Ac. des sciences*, juillet 1895.)

II. **Contribution à l'étude de l'anguillule stercorale.** (*Arch. de Méd. exp.*, novembre 1895.)

III. **Nouvelle contribution à l'étude de l'anguillule stercorale. — Anguillulose expérimentale de la grenouille.** (*Arch. de Méd. exp.*, septembre 1896.)

I

Nos recherches ont eu pour point de départ un fait observé par nous chez un malade entré à la clinique médicale de la Charité.

Ce malade, profondément anémié par un séjour prolongé à la Guyane et qui était atteint à la fois d'une diarrhée modérée et d'*accès fébriles vespéraux à intermittences irrégulières*, présentait dans le sang de nombreux embryons vivants d'un ver nématode. Ce ver se pouvait retrouver à différents stades de développement dans les matières fécales, et il semblait que les formes embryonnaires nées dans l'intestin avaient dû pénétrer dans le milieu sanguin.

Cette constatation nous paraissait offrir un certain intérêt au point de vue de la pathologie exotique, et eu égard à l'obscurité qui règne aujourd'hui encore dans nos connaissances des divers hématozoaires, qu'il s'agisse des hématozoaires hôtes habituels du milieu sanguin, ou de ceux désignés sous le nom d'hématozoaires facultatifs.

Les vers que nous avons retrouvés dans les garde-robes, et dont nous avons pu suivre le cycle biologique depuis la phase ovulaire jusqu'à la formation des êtres adultes sexués, présentaient tous les caractères attribués par Normand et Bavay, à l'anguillule stercorale. L'ob-

servation que nous avons pu faire de ce cas d'anguillulose stercorale nous a permis de confirmer, à quelques détails près, les descriptions classiques, mais nous a conduit à ne pas admettre, dans leur totalité, les données qui ont cours sur l'évolution biologique de cet helminthe.

Les embryons trouvés dans le sang étaient de petits vers cylindriques très mobiles, transparents, presque homogènes et comparables aux embryons de la filaire du sang de l'homme, quoique un peu plus longs et relativement plus épais. A un grossissement moyen, ces vers ne présentaient aucune structure apparente, en dehors de masses teintes jaune brun semblant, à un grossissement plus fort, formées de granulations très fines.

Le nombre des vers trouvés dans chaque lamelle était variable. D'abord assez nombreux, lors des premières recherches faites le jour de l'accès fébrile le plus fort (on en trouvait 5 ou 6 sur chaque lamelle), ils diminuèrent progressivement. Dans nos dernières prises de sang, leur nombre était réduit à 1 ou 2 pour 5 à 6 lamelles.

L'examen simultané des matières fécales permit de constater la présence de vers cylindriques de dimensions variables doués de mouvements de translation rapides. Certains d'entre eux, les plus nombreux assurément, offraient le volume et l'aspect des parasites trouvés dans le milieu sanguin et comme eux ne présentaient aucun caractère apparent de structure. D'autres, plus volumineux, possédaient une ébauche d'organisation que l'on retrouvait progressivement mieux dessinée sur les vers plus grands, et complètement développée dans les formes adultes et sexuées, femelles fécondées et non fécondées, ou mâles. Des œufs aux diverses périodes de segmentation existaient en grand nombre, libres dans les matières fécales.

Les dessins représentés dans la planche ci-jointe traduisent, aussi fidèlement que possible, les constatations que nous avons faites.

Il est difficile, à vrai dire, d'être très exactement renseigné sur la structure intime de ces vers, qui, pour être bien étudiés, doivent être examinés vivants et sans aucune coloration. Les diverses méthodes colorantes ont en effet pour résultat de teinter uniformément le ver tout entier, d'en masquer ainsi les diverses parties constituantes : et lorsqu'on les examine à l'état de cadavres, l'imbibition par le liquide stercoral rend l'interprétation des détails encore plus délicate.

C'est seulement sur les êtres vivants qu'il est possible de se rendre

compte, chez le mâle par exemple, de la disposition exacte du spicule et de ses mouvements; chez la femelle, des modifications de l'orifice vulvaire, et, chez tous les vers adultes, des alternatives de rétraction et d'allongement du tube œsophagien si vraisemblablement musculaire.

Les *anguillules femelles*, notablement plus volumineuses, atteignaient les dimensions moyennes de $1^{mm},290$ de longueur sur 60 à 84 μ de largeur (Oc. 2, obj. 5 Verick). Certaines étaient plus courtes ou plus étroites; la largeur dépendait, avant tout, du nombre des œufs renfermés dans l'utérus et du développement de ces œufs. Les figures 5 et 7, A. représentent : la première une anguillule femelle non fécondée, la seconde une anguillule femelle dont l'utérus est rempli d'œufs à des degrés différents de maturité.

La forme des anguillules femelles est cylindrique; il suffit, en effet, de laisser glisser la lamelle sur la lame porte-objet pour voir alternativement la face ventrale ou la face dorsale du ver et distinguer ainsi d'une façon plus précise tantôt le système digestif, tantôt le système génital. Leur extrémité antérieure ou céphalique est un peu amincie, conique; l'extrémité postérieure ou caudale est effilée en pointe mince et filiforme, mais ne nous a jamais paru contournée en spirale. Leur enveloppe est lisse, transparente, non striée.

A l'orifice buccal dépourvu de tout appareil perforateur ou de crête chitineuse mais nettement limité par une cuticule plus épaisse, fait suite l'œsophage qui vient faire saillie dans le vestibule. Cet œsophage, qui représente la partie la plus visible, la mieux délimitée du tube digestif, est constitué par des parois vraisemblablement musculaires dont l'épaisseur, variable selon les points, détermine des renflements; il est traversé d'un canal central, aboutissant à la portion terminale ou *estomac*, dans lequel l'appareil de trituration se remarque avec sa disposition en Y bien connue (fig. 5, *a*, *b*, *c*). A la portion bulbeuse de l'estomac fait suite l'intestin un peu élargi à l'entrée, et figuré par un canal central à parois minces peu visibles. Ce canal parcourt la longueur du corps sans décrire de sinuosités, limité de chaque côté par deux masses linéaires symétriques de granulations jaunes; il se termine à une certaine distance de l'extrémité caudale par un court rectum qui aboutit en définitive à un anus latéral figuré par un petit mamelon (fig. 5, *a*, *e*, *f*).

L'œsophage, grâce à ses parois musculaires, est susceptible d'allongement ou de rétraction; il n'en est pas de même de l'intestin qui se laisse assez facilement refouler ou déplacer. Les granulations disséminées en amas assez nettement circonscrits par des espaces linéaires très fins, paraissent de volume et de coloration différents; les plus volumineuses sont d'un jaune brun; moins nombreuses elles sont disposées assez régulièrement le long de la paroi du ver et près des interstices; les autres, plus petites, de teinte jaune plus claire, parfois fusionnées, sont réunies en amas glandulaires.

La vulve, située au côté droit de l'anguillule, nous a toujours paru placée à peu près à égale distance de la tête et de la queue et même plus voisine de la tête (fig. 5, à 582 μ) chez toutes les femelles que nous avons pu examiner; elle est entourée d'un anneau musculaire (fig. 8, *a*, *b*). Elle donne accès dans une cavité utérine régulièrement contournée et formant deux prolongements, l'un céphalique, l'autre caudal. Le prolongement céphalique semble se terminer au niveau de l'estomac, le prolongement caudal se poursuit jusqu'au niveau du pore anal; l'un et l'autre se réunissent en un canal commun pour former le vagin et la vulve. A l'extrémité de chacun des culs-de-sac se trouve disposé un amas de granulations, considéré par les auteurs comme représentant l'ovaire.

Les *anguillules mâles* (fig. 6, A, B), moins volumineuses que les anguillules femelles (880 μ à 1 millim. de longueur sur 30 à 40 μ de largeur), possèdent un appareil buccal et un système digestif absolument comparable à celui de la femelle.

A la partie initiale de l'intestin, et proche de l'estomac, on note la présence d'un amas finement granuleux, de coloration gris foncé, assez allongé (fig. 6, A, B) (largeur 20 μ, longueur 100 μ environ), que Bavay semble considérer comme le testicule. Il est difficile à notre avis de suivre le tube génital et d'en distinguer nettement les parties constituantes même sur l'animal vivant. On ne peut voir d'une façon précise que l'existence d'un spicule (fig. 6, A, B, *b*, *b*) (nous n'avons pu en effet en constater qu'un seul), sorte de pénis protractile long de 30 μ environ, creusé d'un canal et qui fait saillie hors du cloaque immédiatement en arrière du pore anal. Les mouvements de ce spicule se font dans une direction postéro-antérieure et autour d'un point fixe situé au niveau du cloaque; le spicule se recourbe en avant

et semble maintenu dans cette situation par la tension d'une sorte de corde musculaire (fig. 6, A, B, *c*, *c*) disposée en arrière de lui et dont un des points d'insertion se fait sur le spicule lui-même. A l'état de repos le spicule est renfermé dans le corps de l'être ou fait à peine saillie.

La constatation à l'œil nu des ondulations déterminées par l'anguillule stercorale adulte, *faite immédiatement après l'expulsion des matières fécales*, a une certaine importance. Elle témoigne *de l'existence dans l'intestin des formes adultes et* non *de leur développement exclusif dans les matières fécales hors de l'intestin de l'homme*. C'est là un point sur lequel nous aurons du reste à revenir, qui paraît confirmer l'opinion de PERRONCITO, fortement battue en brèche par les auteurs, de la génération simple de l'*anguillule stercorale* et du *parasitisme* possible de cette anguillule considérée le plus généralement comme la phase libre de l'*anguillule intestinale*.

Les *œufs*, que nous avons décrits dans la cavité utérine à des degrés différents de maturité, peuvent arriver à leur complet développement dans l'utérus même, comme en témoignent la présence d'œufs renfermant l'embryon vivant, ou la présence de l'embryon circulant dans la cavité utérine; l'anguillule stercorale se développe donc par viviparité. Il semble aussi que la reproduction puisse se faire par oviparité, car le nombre des œufs rencontrés libres dans les matières fécales est considérable. La figure 1 représente quelques-unes des phases de développement ovulaire.

A côté des formes adultes et des œufs on rencontre, en nombre variable, des *formes embryonnaires* plus ou moins avancées dans leur développement.

II

On pouvait tout d'abord être conduit à rapprocher ce fait des faits déjà connus de filariose humaine, d'autant que les embryons constatés dans le sang ressemblaient beaucoup aux embryons de filaire, et que pareille constatation dans la circulation périphérique n'avait pu jusqu'à présent être faite que pour les filaires seules. La question se posait de savoir si l'on se trouvait en présence d'une variété nouvelle

de filaire à ajouter à celles déjà nombreuses de Manson, de Firket, etc., ou s'il convenait de rapporter aux formes adultes, trouvées dans l'intestin, l'origine des embryons circulant dans le sang.

Les dimensions des formes embryonnaires, avons-nous vu, étaient plus grandes que celles assignées aux embryons de filaire dont la longueur, dépassant rarement 200 μ, égale en moyenne 100 à 150 μ et la largeur 6 à 8 μ. A vrai dire on a pu signaler des larves de filaires qui atteignaient jusqu'à 300 μ de longueur sur 11 μ de largeur. A admettre d'autre part la classification de Manson, basée surtout sur l'apparition périodique de la filaire dans la circulation périphérique, il ne pouvait s'agir dans notre cas de la *filaria nocturna*, ni de la *filaria diurna*, mais bien plutôt de la *filaria perstans* puisque notre parasite comme cette dernière se rencontrait indifféremment aux diverses heures du jour et de la nuit. Or, la description donnée par Manson de la *filaria perstans* diffère quelque peu de l'embryon constaté par nous. La *filaria perstans* ne se rencontre pas généralement en grand nombre; ses dimensions ne dépassent guère 200 μ de longueur sur 4 μ d'épaisseur. Elle n'a pas de gaine, le prolongement caudal, au lieu d'être mince et très effilé, est court et comme tronqué, la grosse extrémité différente dans sa disposition possède un rostre protractile. Très mobile du reste et pouvant même présenter des mouvements de translation sur le porte-objet, elle jouirait, un peu plus que les autres variétés de filaires, de la faculté de s'allonger ou de se raccourcir. Il faut ajouter que cette variété de filaire, connue seulement dans sa forme embryonnaire, n'a été trouvée jusqu'à présent du moins que dans le sang des noirs du Bas-Congo et du vieux Calabar et qu'elle fait défaut chez les noirs des autres parties de l'Afrique. Il est à remarquer en dernier lieu que notre malade n'avait présenté aucune des manifestations qui se peuvent rencontrer chez les individus porteurs de la filaire, à savoir : abcès sous-cutanés, lymphangites, varices, lymphatiques, épanchements chyliformes. Restait dès lors seule possible l'idée d'une nouvelle variété d'embryons de filaire distincte des variétés de Firket et de Manson.

La question de la filariose a encore aujourd'hui de nombreuses inconnues. Depuis les recherches de Manson, le type primitif de la *filaria sanguinis hominis* a été subdivisé par cet auteur en plusieurs types correspondant soit à des variétés d'une même espèce, soit

à des espèces différentes. Récemment encore Firket, dans ses études de la filaire chez les noirs du Congo, décrivant deux types de dimensions différentes, une filaire longue et une filaire courte, se demande s'il s'agit d'embryons d'espèces différentes ou de stades différents de l'évolution d'une même espèce; l'une ou l'autre de ces suppositions, d'après ses observations, lui paraît possible sans que les faits soient toutefois assez nombreux pour autoriser une conclusion ferme. Toutes les hypothèses restent donc permises, en présence de cette incertitude. Si l'on admet que l'homme acquiert la filaire par l'ingestion de l'eau dans laquelle nagent les larves, on ignore encore ce que celles-ci deviennent après leur arrivée dans l'intestin. On ne sait si elles y séjournent quelque temps jusqu'à leur passage à l'état adulte, ou bien si elles traversent la paroi intestinale tout en subissant une transformation. En ce qui regarde par exemple les embryons de filaire de grenouille on ne connait pas leur mode de pénétration dans le sang, tant que les filaires adultes ne sont pas contenues dans le système sanguin ou lymphatique. Peut-être cette pénétration se fait-elle à la faveur d'effractions vasculaires minimes produites par les filaires adultes.

Dans le cas que nous venons d'étudier, les parasites du sang présentaient des caractères si identiques à ceux des embryons d'anguillules trouvés dans les matières fécales, qu'il était difficile de ne pas admettre que les premiers provenaient des anguillules stercorales et avaient pénétré dans le système circulatoire après avoir pris naissance dans l'intestin. Cela était d'autant plus présumable que la fièvre présentée par le malade ayant cessé à la suite d'un traitement qui modifia en même temps la vitalité des anguillules stercorales, les embryons disparurent du sang et qu'il fut facile de retrouver à la même époque dans les fèces, les traces de petites hémorragies intestinales, indices de ruptures vasculaires ou peut-être d'ulcérations intestinales. Nous étions donc en droit de signaler la présence dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale, la possibilité pour les embryons d'anguillule de prendre pour ainsi dire, à un moment donné, l'apparence de l'embryon de filaire.

Il faut convenir du reste que la biologie de l'anguillule stercorale, tout en étant mieux connue que celle de la filariose, reste encore incertaine en quelques-uns de ses points. Alors que certains auteurs

admettent que l'anguillule stercorale peut se trouver dans le tube digestif tout entier, dans le canal cholédoque, dans les conduits pancréatiques ou biliaires (Normand et Bavay); d'autres — et ce sont, à vrai dire, les plus nombreux — pensent que l'anguillule stercorale doit être rayée de la liste des parasites de l'homme. Ce ver, malgré sa maturité sexuelle, ne représenterait qu'un état intermédiaire se développant librement et faisant partie du cycle évolutif de l'anguillule intestinale seul, parasite de l'homme; l'anguillule stercorale et l'anguillule intestinale ne pourraient coexister dans l'intestin de l'homme. Aussi, pour expliquer pourquoi Normand et Bavay ont pu trouver sur le cadavre l'anguillule stercorale en divers points du tube digestif, admet-on que les embryons nés de l'anguillule intestinale, restés dans l'intestin après la mort, peuvent se développer et donner naissance à l'anguillule stercorale, sans qu'on doive forcément en conclure que ces parasites existaient déjà dans l'intestin durant la vie, ou donnaient naissance aux larves expulsées avec les selles.

Il ne semble pas, à nous en rapporter à ce que nous avons pu constater par nous-même, que cette explication puisse servir à interpréter tous les faits, et, sans nier que l'anguillule stercorale ne soit une phase intermédiaire de l'anguillule intestinale, nous avons tendance à admettre avec Perroncito que l'anguillule stercorale peut être une espèce distincte. Grassi et Segré ont montré du reste que les larves dites rhabditoïdes, nées de l'anguillule intestinale, peuvent donner naissance directement à l'anguillule intestinale, sans passer par la phase anguillule stercorale. La présence d'anguillules stercorales, adultes femelles ou mâles, constatée immédiatement après l'expulsion des fèces, non seulement par les ondulations visibles à l'œil nu, mais encore par l'examen microscopique, l'absence constante d'anguillules intestinales, le nombre prodigieux d'œufs ou d'embryons de l'anguillule stercorale rejetés chaque jour avec les fèces et identiques à ceux qui se trouvent dans la cavité utérine de l'helminthe, montrent assez que l'anguillule stercorale peut subir son évolution biologique tout entière dans l'intestin. La résistance des œufs, la vitalité des diverses formes embryonnaires, permettent de supposer, d'autre part, le développement à l'état de liberté de l'anguillule stercorale.

La fièvre si particulière que notre malade a présentée à l'époque où

les parasites étaient constatés dans le sang, et la disparition de ces derniers coïncidant avec la disparition de la fièvre elle-même, rendent vraisemblable l'hypothèse que l'élévation de température était en rapport direct avec la présence des helminthes dans le sang. Tel était l'avis de notre maître, le professeur Potain. Il paraissait également légitime d'attribuer à la présence de l'anguillule stercorale la diarrhée modérée dont le malade était atteint, et l'anémie dont l'existence était suffisamment démontrée par la diminution notable du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine.

La seule répétition des petites hémorragies intestinales, que nous avons pu pour notre part constater, peut contribuer à créer cet état d'anémie progressive. Quoi qu'il en soit, chez notre malade, l'amélioration de l'état général, l'atténuation de la diarrhée paraissent avoir coïncidé avec la diminution du nombre des anguillules et l'affaiblissement de leur vitalité, comme pouvait en témoigner l'expulsion d'un nombre de plus en plus grand de cadavres d'anguillules[1].

1. Nous avons eu l'occasion d'observer, depuis la publication du premier mémoire, un malade venant de Madagascar qui avait été atteint là-bas de diarrhée avec *fièvre intermittente irrégulière* non justiciable des sels de quinine. L'examen des fèces nous permit de constater la présence de cadavres d'anguillule stercorale adulte.

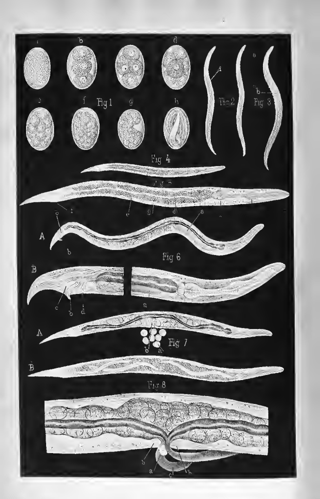


Fig 1
Fig 2
Fig 3
Fig 4
Fig 6
Fig 7
Fig 8
A
B
A
B

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE.

Fig. 1. — Gross[t] (obj. 7, oc. 3, Leitz).

Œufs d'anguillule aux phases successives de segmentation (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*).

a, première ébauche de formation de l'embryon; *h*, œuf contenant l'embryon complètement développé; *i*, embryon sans structure apparente, sorti de l'œuf.

Fig. 2. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz).

Larve jeune à structure mal différenciée.

Fig. 3. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3. Leitz).

Larve plus âgée rétractée dans une sorte de gaine transparente constituée par la persistance du vieux tégument.

a, gaine transparente; *b*, larve.

Fig. 4. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz).

Larve plus âgée à structure nettement différenciée surtout au point de vue de l'appareil digestif.

Fig. 5. — (Obj. 4, oc. 3, Leitz). Anguillule stercorale adulte, femelle.

Dans ce dessin, le système digestif est représenté dans tous ses détails. La partie plus claire qui entoure le tube digestif répond à l'utérus.

a, cavité buccale; *b*, renflement œsophagien; *c*, renflement stomacal; *d*, canal digestif; *e*, glandes digestives; *f*, anus; *g*, vulve.

Fig. 6. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3). Anguillule stercorale adulte mâle, offrant la même disposition de l'appareil digestif.

A. Anguillule mâle représenté tout entier.

B. Segments de l'anguillule (gross[t] obj. 7, oc. 3) destinés à montrer les détails de l'appareil digestif et de l'appareil génital.

a, testicule (?); *b*, spicule; *c*, corde musculaire; *d*, anus.

Fig. 7. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz).

A. Anguillule stercorale adulte, femelle fécondée. Le système digestif marqué en noir est refoulé par l'utérus rempli d'œufs à des degrés divers de maturité.

a, œufs expulsés; *b*, vulve.

B. Cadavre d'anguillule stercorale adulte femelle, renfermant des embryons vivants.

Fig. 8. — Segment médian (notablement grossi).

Anguillule stercorale femelle; œufs aux différents stades de segmentation.

a, vulve; *b*, épaississement périvulvaire; *c*, tube digestif hernié.

III

Le *second mémoire* se rapporte à des expériences faites chez la grenouille, hôte habituel d'un grand nombre de parasites, notamment d'une variété de némathelminthes voisine des anguillules, les filaires. Nous avions choisi cet animal dans le but de rechercher si, comme chez notre malade, nous ne pourrions observer le passage dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale, recherche rendue facile chez la grenouille par l'examen de la circulation de la membrane interdigitale.

Si nous n'avons pu faire cette constatation pour des raisons que nous signalerons tout à l'heure, nous avons réussi, par contre, à infecter toutes les grenouilles mises en expérience sauf une. Nous avons reproduit chez ces animaux toutes les formes évolutives de l'anguillule stercorale, mais d'une anguillule augmentée dans ses dimensions, dans son volume, *représentation géante* pour ainsi dire de l'anguillule stercorale.

Ces expériences ont été pratiquées dans les conditions suivantes : une parcelle d'éponge, de mie de pain de préférence, imbibée d'une petite quantité de fèces recueillies sur une lamelle, était introduite après vérification microscopique de la présence d'œufs d'embryons ou de formes adultes isolés ou réunis d'anguillules, dans l'estomac d'une première grenouille, celle-ci était ensuite placée dans un bocal contenant de l'eau filtrée. Une deuxième grenouille était mise dans un deuxième bocal, dans l'eau duquel on déposait simplement la lame ou la lamelle enduite de fèces contaminées; une troisième était conservée comme témoin. Cinq séries de trois grenouilles furent ainsi mises en expérience, et chez la plupart d'entre elles les résultats furent identiques.

Tous les animaux infectés succombaient dans un laps de temps qui variait de un mois à un mois et demi, non sans avoir subi cet amaigrissement notable et présenté durant les derniers jours cette attitude, cette torpeur spéciale que nous avions constatée chez la première grenouille. Chez celles remises directement dans l'eau contaminée se manifestait dès les premiers jours une agitation véritablement folle, qui n'existait nullement chez les animaux témoins et

était à peine marquée chez les animaux qui avaient subi l'ingestion artificielle.

A l'autopsie on notait l'existence de l'infiltration sous-cutanée et de la sérosité péritonéale. L'intestin était plus ou moins rempli de matières fécales brunâtres ou rougeâtres, en certains points nettement hémorragiques, dans lesquelles l'examen microscopique décelait la présence d'un nombre considérable de parasites vivants, rappelant absolument l'aspect des formes adultes de l'anguillule stercorale décrites dans notre premier mémoire. Sur la plupart de ces anguillules, l'appareil digestif, l'appareil génital (utéro-vaginal) étaient nettement différenciés ; il n'existait toutefois aucun indice de fécondation et, malgré des examens répétés, il nous fut impossible de découvrir la présence d'un ver mâle. Tous ces parasites étaient au même stade de développement; mais, fait qui ne fut pas sans nous étonner tout d'abord, des œufs en très grand nombre et *très volumineux* renfermaient des formes *adultes par la taille* et vivantes comme en pouvaient témoigner leurs mouvements dans l'intérieur de la paroi ovulaire. La présence de ces œufs nous fut bientôt expliquée par la découverte de vers également vivants, mais de dimensions relativement considérables et très facilement visibles à l'œil nu. Ces vers répondaient pour la plupart à des femelles fécondées dont l'utérus renfermait des œufs aux divers stades de segmentation et un certain nombre d'embryons constatés déjà à l'état de liberté dans l'intestin de la grenouille. Certains d'entre les vers adultes non fécondés ne paraissaient pas présenter de conduit utéro-vaginal, mais nous n'avons pu retrouver l'existence de spicules qui nous eût permis d'affirmer la présence cependant vraisemblable de parasites mâles. Ces vers, adultes ou embryons, existaient en nombre dans toutes les portions du tube digestif, les seconds beaucoup plus nombreux que les premiers, qui étaient rarement réunis plus de 6 à 8. On les trouvait surtout au niveau du gros intestin ou de la dernière portion de l'intestin grêle, mais on pouvait aussi les constater surtout chez les grenouilles placées dans l'eau contaminée, au niveau de l'œsophage ou dans les poumons.

Les dimensions de ces êtres adultes étaient, avons-nous dit, relativement considérables. Étalés sur la lamelle on pouvait nettement différencier à l'œil nu les parties foncées du système digestif d'avec

les parties plus claires de l'utérus vide ou rempli d'œufs. Leur longueur variait de 8 millimètres à 1 centimètre, l'un d'entre eux mesurait 12 millimètres ; la largeur des femelles fécondées était, prise à la partie moyenne, de 150 μ, celle des femelles non fécondées était seulement de 110 à 120 μ. Les embryons mesuraient, comme les formes adultes de l'anguillule stercorale humaine, 1 millimètre de longueur sur 24 à 30 μ de largeur ; quant aux œufs, ils atteignaient à leur degré complet de maturité 120 à 140 μ de longueur sur 45 μ de largeur. Certains de ces embryons étaient à l'état de cadavres, rétractés dans une gaine transparente. Cette gaine se retrouvait à vrai dire sur les formes adultes, où elle se distinguait par de nombreuses plicatures irrégulières ; elle s'arrêtait au niveau de l'orifice buccal et était traversée par le prolongement caudal. Sur les cadavres desséchés, elle se brisait véritablement, et ses débris présentaient une ligne de rupture très nette. Le système digestif, de l'œsophage à l'anus, le système génital, la conformation générale du ver adulte étaient en résumé l'image *développée outre mesure de l'anguillule stercorale humaine.* Durant la même époque les grenouilles témoins conservées dans une eau non contaminée succombaient dans un laps de temps de deux mois et demi à trois mois, très amaigries, mais sans avoir présenté aucune des manifestations signalées plus haut. A l'autopsie on trouva à plusieurs reprises quelques infusoires, deux ou trois fois un parasite de l'espèce des distomes, jamais entre parenthèse de filaires et jamais aucune trace d'anguillules. L'intestin ne contenait pas de sang, les poumons étaient absolument normaux.

Nous n'avons pu reproduire, par la culture sur gélose, sur bouillon, le cycle évolutif de cette nouvelle variété d'anguillule stercorale.

Il résulte de ces recherches que la variété d'anguillule stercorale constatée par nous chez un homme atteint de diarrhée chronique des pays chauds peut se transmettre à la grenouille, aux dépens de laquelle elle peut vivre et subir un développement complet dans l'intestin comme en dehors de l'intestin. Cette anguillule stercorale suit en effet chez la grenouille une évolution exactement semblable à celle que nous avons signalée pour l'anguillule stercorale de l'homme. L'anguillule de la grenouille diffère seulement de l'anguillule de l'homme par sa taille, par la longueur relative des divers segments de son tube digestif, par ses dimensions exagérées qui permettent de

mieux saisir et de confirmer tous les détails de structure figurés dans les dessins de notre premier mémoire. L'anguillulose de la grenouille déterminée expérimentalement par l'ingestion d'anguillule stercorale humaine répond à une variété que l'on peut appeler *géante*, qui, contrairement à la première, ne paraît exister tout au moins dans ses formes adultes, qu'à l'état parasitaire et non à l'état libre. *L'absence de ces formes adultes dans l'eau contaminée, prouve en effet que l'habitat fourni dans nos expériences par la grenouille est absolument nécessaire à la reproduction de la forme adulte géante.*

Les formes multiples de l'anguillule de la grenouille ne sont pas exclusivement des entozoaires, elles peuvent siéger en effet dans les diverses portions du tube digestif et dans d'autres régions de l'animal, notamment dans les poumons où les formes adultes peuvent être fécondées et donner naissance à des œufs ou à des embryons vivants; comme l'anguillule stercorale humaine, l'anguillule stercorale de la grenouille est ovovivipare.

La présence de ces anguillules dans l'intestin de la grenouille détermine vraisemblablement une altération de la paroi intestinale avec érosions vasculaires, comme en témoigne la présence du sang mêlé aux fèces. L'existence de ces hémorragies intestinales prouve le rôle pathogénique que les anguillules peuvent jouer à l'égard de certaines formes de diarrhée chronique où on les peut retrouver.

La non-constatation durant la vie dans les vaisseaux de la membrane interdigitale de la grenouille des formes embryonnaires pourrait s'expliquer selon nous par leur volume même, trop grand assurément pour leur permettre de pénétrer dans les petits vaisseaux. Il ne semble pas toutefois que ces parasites soient les hématozoaires habituels mais bien plutôt des hématozoaires facultatifs.

Ces observations sont un nouvel exemple de l'adaptation d'une espèce parasitaire organisée à un nouvel habitat, adaptation spéciale pouvant rapidement aboutir à la création d'un type de configuration exagérée dépassant pour ainsi dire les limites naturelles de l'espèce, mais conservant une structure identique.

L'anguillule stercorale, ou, plus justement, une variété répondant au type descriptif de *l'anguillule stercorale* et *non de l'anguillule intestinale* peut donc, sans passer par la phase de l'anguillule intestinale, donner directement naissance à deux variétés : l'une petite,

parasite de l'homme ; l'autre géante, parasite facultatif de la grenouille. La génération simple et le parasitisme de l'anguillule stercorale nous semblent recevoir de ces faits une confirmation indiscutable. La famille des rhabdoménides ne renferme donc pas exclusivement des némalodes hétérogoniques.

La vitalité persistante des œufs et des formes embryonnaires de l'anguillule dans l'eau montre, en dernier lieu, le danger que peut présenter l'absorption d'une grande quantité de l'eau ainsi contaminée. Les anguillulides se comportent en effet comme la plupart des entozoaires et peuvent envahir l'organisme à la faveur des aliments liquides.

Modifications de la pression artérielle sous l'influence des toxines pyocyaniques. (*Comptes rendus Acad. sciences*, janvier 1893, en collaboration avec le Dr Charrin.)

Les sécrétions du bacille pyocyanique agissent sur les vasomoteurs ; elles paralysent les centres vasodilatateurs. Gley et Charrin l'ont établi ; Doyon et Morat, Ruffer et Scherrington, etc., l'ont confirmé.

En se basant sur ces données, on a pu concevoir des espérances au point de vue thérapeutique. Le professeur Bouchard a ouvert la voie. Au cours de recherches spéciales, entreprises dans son service, il nous a été possible de relever les changements subis par la pression artérielle. Nous avons poursuivi cette étude, en utilisant le sphygmomanomètre du professeur Potain, instrument sûr, si l'on observe les règles voulues. Bien entendu, les explorations ont eu lieu dans des conditions identiques, absolument comparables. Elles ont été faites sur des tuberculeux, puis sur un convalescent de fièvre typhoïde, malades chez lesquels la pression était très basse.

Le liquide employé n'est autre que les produits solubles du microbe de la suppuration bleue. Ces produits ont été fabriqués par ce microbe soit dans du bouillon de bœuf, soit dans un milieu spécial.

On a usé, tour à tour, de cultures jeunes et de cultures plus âgées, de cultures filtrées et de cultures stérilisées sans la filtration, sans la chaleur. Des injections d'eau distillée ont permis de contrôler les résultats.

Les élévations de la pression artérielle ont été de 2 à 3 centimètres de mercure, sous l'influence de l'injection des toxines pyocyaniques; après les injections d'eau distillée, les modifications ont été nulles ou se sont traduites par une diminution de 1 centimètre. Sans aucune injection, la pression artérielle des tuberculeux a présenté également des variations en moins.

Ces données autorisent les conclusions suivantes :

L'injection sous-cutanée de toxines pyocyaniques élève la pression artérielle. Cette élévation est directement proportionnelle à l'âge de la culture, à la richesse du bouillon en albuminoïdes, à la quantité introduite sous la peau; elle est également plus marquée, si le liquide contient le protoplasma microbien.

Remarquons que ces augmentations de pression sont passagères, donnée qui concilie nos résultats avec les notions que nous possédons sur la fièvre. Notons encore que des expériences, poursuivies par Gley et Charrin, confirment nos conclusions.

De l'emploi de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis. (*Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 1894. En collaboration avec le professeur Straus.)

De la tuberculine, confectionnée par nous selon le procédé indiqué par Koch, fut injectée sous la peau du dos et à la dose de 2mm 1/2 à quatre malades de l'hôpital de la Charité atteints de syphilis secondaire, complètement apyrétiques et sans indices de tuberculose. Nous avons pu observer une réaction générale et une réaction locale tout à fait comparables à celle que l'on peut provoquer dans les cas de lupus tuberculeux. Chez un malade atteint de rupia syphilitique, cette réaction locale fut tout à fait remarquable. Après chaque injection, le pourtour des plaques recouvertes de croûtes sèches présentait une rougeur et une congestion intenses et un suintement séropurulent qui n'existait pas auparavant. Des injections de tuberculine faites à des sujets atteints d'éruption non syphilitique (érythème scarlatiniforme, eczéma, acné) n'ont déterminé ni fièvre ni réaction locale.

On savait déjà que la tuberculine provoque la réaction non seu-

lement chez les tuberculeux, mais aussi chez le lépreux (Besnier, Hallopeau) ; on voit que le même résultat s'obtient aussi dans la syphilis. C'est un nouveau trait commun à ajouter à ceux qui existaient déjà entre ces trois maladies, tuberculose, lèpre, syphilis.

Au point de vue pratique, il semble qu'il y ait là un moyen nouveau de reconnaître la nature syphilitique de certaines éruptions cutanées. Il serait intéressant de s'assurer si la tuberculine provoque une réaction générale ou locale dans les cas d'accident primitif avant la période de généralisation. Peut-être y aurait-il là un moyen de différenciation du chancre syphilitique avec le chancre simple.

Au cours de ces recherches, nous avons étudié l'action du poison tuberculeux sur la pression artérielle.

L'action vaso-motrice de la tuberculine a été démontrée par le professeur Bouchard. Le professeur Bouchard, en effet, a isolé de la tuberculose de Koch un poison qu'il dénomme ectasine en raison de son action excitatrice sur le centre vaso-dilatateur. Il a montré que cette action se traduit sur les points irrités par une congestion réflexe, avec exsudation séreuse et diapédèse et rend compte de la réaction inflammatoire périttuberculeuse. Le poison détermine chez le lapin la dilatation des vaisseaux de la papille.

Classiquement cette action vasomotrice de la tuberculine se traduit par la diminution de la pression artérielle chez les tuberculeux, mise en lumière par le professeur Potain et par M. Marfan.

Les expériences que nous avons faites, et que nous poursuivons actuellement, sous un autre mode, avec notre ami Doyon, semblent nous autoriser à conclure que cette diminution de la pression artérielle est fonction de l'intoxication tuberculeuse.

Des injections de tuberculine faites chez des syphilitiques, chez une lupique, une chlorotique, etc. etc., ont donné une diminution notable de la pression artérielle, diminution qui coïncidait avec la réaction générale et cessait avec elle. Cette diminution a été en moyenne de 3 *à 4 centimètres.*

B. PATHOLOGIE GÉNÉRALE, CLINIQUE MÉDICALE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sur un cas d'angine pseudo-membraneuse observée chez une syphilitique, avec présence exclusive dans l'exsudat des formes levures du mugnet. (*Arch. de méd. exp.*, mars 1895.)

Nous avons pu étudier, chez une malade atteinte de syphilis secondaire, une angine pseudo-membraneuse. L'exsudat renfermait, à l'état de pureté absolue, une levure, que l'examen bactériologique et les cultures devaient nous permettre d'identifier avec le muguet. Nous avons pensé qu'il pouvait y avoir quelque intérêt à mentionner ce fait, eu égard tout d'abord à sa singularité, et en raison même des notions étiologiques qui pourraient en résulter.

En 1893, MM. Troisier et Achalme ont publié une observation d'angine d'origine parasitaire cliniquement semblable au muguet et causée par une levure qui n'était pas l'oïdium albicans. La lésion n'était pas identique à celle que nous avons examinée; l'observation de MM. Troisier et Achalme avait trait à une *angine crémeuse* due à un parasite autre que le muguet; celle que nous rapportons ci-après appartient à une angine de nature *pseudo-membraneuse*.

Objectivement, cette angine rappelait l'aspect de ces variétés d'angines diphtéroïdes de la syphilis bien décrites cliniquement, mais à peu près ignorées au point de vue pathogénique. La syphilis peut, en effet, simuler d'emblée la diphtérie, à l'époque de l'accident primitif comme au cours des accidents secondaires. Parfois, comme dans le cas qui nous occupe, elle se complique, ainsi que la scarlatine, la rougeole, d'une angine pseudo-membraneuse due vraisemblablement à une infection favorisée par la dénudation de la muqueuse. Ces angines ont été attribuées au froid, à l'alcool, aux abus du tabac. Dans plusieurs cas, des examens bactériologiques ont été faits, qui

ont donné des résultats variables. Bourges a pu isoler trois fois un streptocoque, une fois le staphylocoque doré, et une fois le bacille coli. Boulloche dans un cas note la présence simultanée d'un streptocoque et du pseudo-bacille de Lœffler.

L'examen d'une série de lamelles colorées nous permit de déterminer exactement la constitution de l'exsudat et de montrer aussi ses analogies avec la pseudo-membrane classique. On trouvait tout d'abord des cellules épithéliales plus ou moins modifiées et altérées, au point que quelques-unes étaient difficilement reconnaissables, des cellules lymphatiques en assez grand nombre. Les unes et les autres étaient réunies en certains points par un réticulum fibrineux.

L'élément dominant de la préparation était représenté par de nombreux et volumineux globules, franchement colorés, limités par une paroi à double contour; leur forme était arrondie, ou polygonale par pression réciproque, lorsque étroitement soudés les uns aux autres, ils formaient des amas ayant l'aspect d'une mosaïque régulière. Certains de ces globules étaient isolés et parfaitement arrondis, ne rappelant nullement l'aspect ovoïde et bourgeonnant de la levure de Troisier et Achalme. Par contre, on ne pouvait déceler la présence d'un seul des micro-organismes pathogènes ou saprophytes habituels de la cavité buccale. Cette pureté de l'exsudat se trouvait invariablement dans la série des lamelles successivement examinées. Il n'existait, d'autre part, aucun filament, aucune forme ramifiée, tubuleuse, rappelant le mycélium des auteurs classiques.

La plaque de muguet est formée simplement de cellules épithéliales desquamées et dissociées, maintenues par un lacis de filaments qui retiennent dans leurs mailles un plus ou moins grand nombre de cellules arrondies ou légèrement ovoïdes de 6 à 10 μ, et quelques éléments cocciens. Elle diffère donc de l'exsudat examiné par nous, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue bactériologique.

Sur un cas de dothiénentérie avec présence du bacille d Eberth dans le sang de la circulation générale. (*Arch. de méd. exp.*, 1895.)

Les nombreuses tentatives en vue d'isoler le bacille d'Eberth du sang des typhiques ont échoué dans la presque totalité des cas; aussi dit-

on que le bacille d'Eberth n'est pas un véritable parasite du sang, et que s'il pénètre dans la circulation générale il y séjourne peu; il se cantonne, a dit Wissokowitch, dans les organes. Or chez un jeune homme entré dans le service du professeur Potain pour une dothiénentérie dont l'évolution fut régulière mais dont le diagnostic au début paraissait incertain, j'ai obtenu au 16e jour de la maladie, avec le sang prélevé directement d'une veine de l'avant-bras, des cultures pures de bacilles d'Eberth, que j'ai pu différencier d'avec le bacille coli par *toutes les réactions connues*. Ce fait prouve donc que le bacille d'Eberth peut exister et séjourner dans le sang à une période de la dothiénentérie où l'ulcération des plaques de Peyer a pu faciliter son exode.

Valeur du *siège maximum* dans le diagnostic différentiel des souffles anorganiques. — Insuffisance mitrale par rupture d'un tendon valvulaire, résultant de lésions adhémateuses de l'endocarde chez un malade atteint de Cirrhose atrophique. (*Bull. Soc. anat.*, 1891.)

Il s'agit d'un homme de 72 ans qui, outre des signes manifestes d'une cirrhose avec atrophie du foie, présenta au niveau du foyer d'auscultation de l'orifice mitral, un souffle systolique inconstant, objet, pour cette raison, d'interprétations diverses.

Ce souffle est systolique, siège à la pointe, est légèrement superficiel, se propage peu, présente une intensité et un timbre variables. Durant les premiers examens, il disparaît à certaines révolutions cardiaques. Nous étions donc disposés à le considérer comme un souffle extra-cardiaque, mais le professeur Potain, *se basant sur le siège maximum de ce souffle* à la pointe n'hésite pas à diagnostiquer une insuffisance mitrale.

Or à l'autopsie, la valvule mitrale, dont les bords légèrement épaissis, ne présentait aucune trace d'endocardite récente, *était suffisante ou insuffisante* selon qu'un cordage tendineux rompu, s'intercalait ou non entre la valve de la mitrale. L'extrémité de ce tendon était nettement bourgeonnante et au niveau du point d'insertion sur la

fibre, on pouvait retrouver une petite plaque d'athénome, cause de la rupture.

A l'examen histologique il y avait, au niveau de l'extrémité rompue, de la dégénérescence graisseuse des cellules de ces tendons avec infiltration calcaire des faisceaux conjonctifs.

Nous avons pensé que ce fait devait être signalé pour les raisons suivantes :

a) Localisation spéciale, relativement rare de l'athérome au niveau de l'endocarde, chez un sujet peu athéromateux, d'autre part.

b) Raison suffisante de la rupture du tendon par le fait même de la lésion, sous l'influence d'une cause occasionnelle inconnue, mais sans traumatisme.

c) Concordance entre les faits de l'observation clinique et de l'examen anatomique; souffle intermittent répondant à une lésion également intermittente.

d) Preuves à l'appui de la valeur de la recherche du siège maximum d'un souffle pour le diagnostic différentiel des souffles anorganiques et organiques; souffle apexien, fonction d'une insuffisance mitrale; souffle extra-apexien, souffle extra-cardiaque.

Pneumonie des vieillards. Cirrhose hypertrophique latente.
(*Gaz. méd. de Paris*, **1890**. — En collaboration avec le Dr Robin.)

L'observation que nous rapportons d'une façon détaillée est un nouvel exemple de la tolérance des vieillards pour des affections devant lesquelles un adulte réagirait énergiquement. Cette tolérance, sorte de privilège, ajoute singulièrement à la difficulté du diagnostic.

A deux reprises, notre malade a eu une pneumonie du lobe supérieur du poumon droit; or, parmi les signes classiques nous ne trouvons ni point de côté ni frisson; l'expectoration manque, le souffle est introuvable, les signes généraux, le pouls, la température ne donnent aucun avertissement. La pneumonie du sommet qui éveille si volontiers les sympathies cérébrales, ne provoque aucun symptôme encéphalique, seule la langue fournissait de précieuses indications : sèche, rapeuse, rouge foncée, vineuse, elle devenait ici, comme souvent, un signe de premier ordre.

Anatomiquement cette pneumomie parvenue au 3e degré ne présentait rien de particulier en dehors de l'aspect planiforme de la coupe. Mais ce que l'autopsie nous révéla, ce fut l'existence d'une véritable cirrhose hypertrophique graisseuse avec calcul biliaire du volume d'un œuf de poule, restés absolument latents.

Ainsi donc, voilà deux affections dont l'une exerce sur la nutrition une action troublante au premier chef, dont l'autre est le type des maladies douloureuses, et cependant ces deux affections ont parcouru tout le cycle de leur évolution anatomique sans que la santé de la patiente en ait été troublée. Cette tolérance pour les maladies chroniques est fréquente chez les vieillards, où la solidarité des divers organes est loin d'être aussi absolue que chez l'adulte. Mais il y a sans doute quelque chose de plus, car la lithiase biliaire est certainement d'ancienne date ; jeune, la malade a dû supporter sans phénomènes réactionnels, l'évolution du mal, vieille elle a toléré les lésions résiduelles de la maladie ; de sorte qu'à côté du défaut d'aptitude réactionnelle dû à la vieillesse, il faut faire la part des aptitudes individuelles et peut-être aussi d'une manière d'être spéciale dans l'évolution des maladies.

Lymphadénome du foie avec généralisation ayant donné lieu durant la vie aux symptômes d'un cancer primitif du foie. (*Soc. anat.*, déc. 1897. — En collaboration avec le Dr Suchard.)

Un malade âgé de 30 ans entre dans le service du professeur Potain pour les signes manifestes d'une tumeur maligne primitive du foie.

Rien dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels, syphilis mal soignée à 19 ans, accidents de paludisme avec ictère, vers 24 ans, aux environs de Nantes.

Après une grippe dont il se guérit mal, il constate lui-même l'existence d'une grosseur au niveau de l'épigastre, puis rapidement apparaissent tous les signes d'une carcinose hépatique. La mort survient, quelques semaines après l'entrée du malade à l'hôpital, par les progrès d'une cachexie rapide.

Durant la vie, l'examen du sang avait montré la diminution consi-

dérable des globules rouges (750 000 par mill. cubes), de l'hémoglobine (50 à l'hémochronomètre de Malassez); les globules blancs étaient diminués proportionnellement aux globules rouges.

A l'autopsie, nous avons trouvé des tumeurs de volume variable envahissant exclusivement le foie, la vésicule biliaire, les ganglions trachéo-bronchiques du côté droit, les ganglions de la petite courbure de l'estomac. Aucune tumeur du tube digestif ou des autres viscères. Toutes ces tumeurs sont des lymphadénomes ainsi que l'a prouvé l'examen histologique. Le tissu de ces lymphadénomes est parfaitement défini. Les tumeurs les plus grosses occupaient le foie, les tumeurs de la vésicule biliaire étaient nettement développées dans la paroi et non dans la muqueuse en partant de la surface, preuve qu'il ne s'agissait pas là d'un épithéliome à cellules cylindriques de la vésicule biliaire.

Il semble donc qu'il puisse se produire dans le foie comme dans les autres viscères (testicule notamment) des lymphadénomes primitifs présentant les symptômes du cancer primitif du même organe.

Nous sommes portés à croire que ces faits ne sont pas absolument rares, car nous avons pu en observer un deuxième cas que nous nous réservons de publier ultérieurement.

Épanchement pleural à bascule. — Difficultés de l'évaluation de la quantité de liquide. (*Arch. générales de méd.*, 1896. — En collaboration avec M. G. Papillon.)

Brodier (*in* thèse Paris, 1894) avait rapporté deux observations d'épanchements pleuraux séro-fibrineux localisés secondairement à la partie antéro-supérieure du thorax, après avoir décrit dans la cavité pleurale un véritable mouvement de bascule, faits intéressants en ce qu'ils montrent quelles erreurs on est exposé à commettre dans l'évaluation de la quantité de liquide épanché lorsqu'on ne tient pas compte du rôle primordial du poumon dans la répartition de l'épanchement. Comme l'a fait remarquer bien souvent le professeur Potain, on doit admettre que, le plus généralement, toute pleurésie est initialement une maladie pulmonaire. L'aptitude des alvéoles pulmonaires à se laisser comprimer par l'exsudat pleural ou dilater par l'air venu

des bronches rendra compte de la mobilité ou de la fixité du liquide.

Nous avons pu observer un nouveau fait d'épanchement à bascule. Le poumon congestionné, plus dense que le liquide, entraîné par son propre poids sous l'influence du décubitus dorsal du malade vers la paroi postérieure, avait refoulé une grande partie du liquide en avant vers la clavicule. La congestion cessant, le poumon devenu moins dense put à nouveau surnager et, dès lors, poumon et liquide reprirent leur position première.

Notre malade âgé de 33 ans avait présenté une de ces variétés de pleurésies avec congestion pulmonaire dans lesquelles l'épanchement, situé d'abord à la partie inférieure de la cavité pleurale, vient ensuite occuper la partie antéro-supérieure de cette cavité pour regagner en dernier lieu sa situation primitive et se résorber. L'étude des faits de ce genre montre combien il est nécessaire d'apprécier l'étendue de la congestion pulmonaire avant de recourir à la thoracentèse.

I. **Lésions de l'endocarde chez les tuberculeux** (*Mémoire pour le concours de médaille d'or*; dissert. inaug., Paris 1894).

II. **Rapports du rétrécissement mitral pur avec la tuberculose** (in *Cliniques de la Charité*).

I

Ces deux Mémoires dont nous résumons brièvement les principales conclusions sont le complément l'un de l'autre.

Le premier montre que la tuberculose est beaucoup plus souvent qu'on ne le pense l'origine de lésions endocardiques diverses avec une pathogénie très complexe; le deuxième, qu'une maladie du cœur spéciale, à genèse obscure jusqu'ici, peut avoir précisément pour origine l'une de ces formes de l'endocardite.

On connaissait depuis assez longtemps et on pouvait citer des exemples de tuberculisation du cœur, mais à titre de raretés et comme des curiosités anatomo-pathologiques qu'on ne songeait même pas à soupçonner pendant la vie, si bien que maladies du cœur et affections tuberculeuses paraissaient incompatibles et que beaucoup

de médecins restaient attachés à la loi d'antagonisme édictée jadis par Rokitansky. Ni les statistiques les plus amples, ni les faits contradictoirement observés n'étaient parvenus à élucider cette question confuse et surtout à donner la clef des contradictions qu'elles soulèvent.

L'association fréquente de la tuberculose au rétrécissement mitral pur ayant en ces derniers temps plus particulièrement attiré l'attention, cela devint pour moi l'occasion de reprendre à un point de vue général toutes les questions des affections endocardiques d'origine tuberculeuse.

Les conclusions de mon Mémoire sont basées sur l'analyse de plus de 200 observations, dont 80 environ personnelles, et sur des expériences et recherches de laboratoire.

Ces lésions endocardiques des tuberculeux ou chez les tuberculeux répondent à trois sortes d'altérations spéciales ayant une pathogénie différente et méritant une description à part, malgré leur coïncidence possible.

α. *Tuberculose proprement dite de l'endocarde*, exceptionnelle, qu'il s'agisse de tubercule caséeux ou de granulations grises.

Cette forme, dans laquelle le bacille, la plupart du temps, n'a pu être décelé, s'associe presque toujours à la granulie, à la tuberculose généralisée secondairement.

En médecine vétérinaire je n'ai pu en trouver aucun exemple, pas plus chez le singe, chez le bœuf que chez les animaux tuberculisés expérimentalement (cobayes, chiens, lapins). Les injections intravasculaires les plus massives de tuberculose *humaine*, répétées à plusieurs reprises, n'ont pu reproduire cette variété de l'endocardite tuberculeuse.

β. La deuxième forme, de beaucoup la plus fréquente, répond aux faits d'*endocardite végétante, rarement ulcéreuse*, apparaissant à une époque avancée de la *phtisie ulcéreuse*.

Elle est due aux micro-organismes les plus divers (st. pyogenes, pneumocoque, b. coli); nombre de cas n'ont donné aucun résultat au point de vue bactériologique; et peut-être faudrait-il désormais soulever l'hypothèse de l'origine toxique de ces endocardites; 12 fois la preuve bactériologique a pu être donnée. (Barié, Guyon, Ménétrier et nous-même).

Il ne s'agit pas là d'une infection cadavérique vu la localisation de la lésion sur un seul point, vu également la pureté des cultures obtenues.

L'origine des micro-organismes est variable, ils peuvent provenir des surfaces ulcérées des poumons ou de l'intestin, où ils peuvent trouver des conditions favorables de développement.

Un certain nombre de causes que nous étudions assez longuement favorisent la déposition de ces micro-organismes au niveau des voiles valvulaires.

Mais la tuberculose fait plus que d'ouvrir les voies à l'absorption microbienne ; elle exagère également la gravité de l'affection et c'est ce qui nous a paru ressortir des recherches de Klein et de nos recherches *sur l'action favorisante de la tuberculose sur les infections secondaires.*

Le poison tuberculeux peut en effet jouer un rôle immédiat en exaltant la virulence des microbes, hôtes habituels ou occasionnels de nos cavités.

Klein injectant à des lapins sains du streptocoque, puis après, à une distance assez éloignée de la première injection, de la tuberculine, a constaté que les lésions étaient plus accentuées chez les animaux qui avaient reçu le streptocoque et la tuberculine. Il a noté de plus que si le streptocoque cultivé sur des milieux additionnés de tuberculine n'est pas modifié dans sa croissance, il l'est dans sa virulence. Chez deux malades exempts de tuberculose et atteints d'érysipèle guéri, l'injection de tuberculine a rappelé l'érysipèle.

Dans nos expériences, pratiquées avec le streptocoque, le tétragène, le staphylocoque doré, le b. coli commune, l'injection préalable ou subséquente de tuberculine a toujours déterminé une mort plus rapide de l'animal, et une septicémie plus marquée. Les injections préalables ou subséquentes d'extrait de bouillon glycériné réduit au 1|10 (et ne contenant pas de tuberculine) faites chez des animaux témoins n'aggravaient en rien l'infection expérimentale.

Dans la plupart de ces expériencea, même en forçant la dose de la culture injectée, nous n'avons pu déterminer d'endocardite secondaire. Une seule fois nous avons obtenu chez un lapin inoculé avec le streptocoque deux végétations récentes sur le bord de la valvule mitrale ; le streptocoque fut décelé dans le sang du cœur.

Ces résultats à peu près négatifs pouvaient s'expliquer par l'absence de toute lésion locale antérieure, et par ce fait que nous utilisions des lapins d'une santé antérieure apparemment parfaite avant l'injection.

γ. La troisième forme est représentée par ce que nous avons appelé la *sclérose de l'endocarde.*

C'est une altération fréquente chez les tuberculeux, à ce point qu'on la pourrait considérer comme une manifestation régulière de la tuberculose à évolution lente. A ne prendre en considération que les sujets âgés de moins de 35 ans et ne pouvant être taxés de sénilité, la lésion se rencontre chez la plupart d'entre eux.

Elle occupe l'endocarde pariétal, plus particulièrement la base, les environs des orifices, le sommet des muscles papillaires, des colonnes, des valvules, plus particulièrement la valvule mitrale, au niveau des bords adhérents. C'est une opalescence, un épaississement; histologiquement c'est une transformation fibreuse de l'endocarde.

Il s'agit là d'une lésion dépendante de l'intoxication tuberculeuse. On connait l'influence sclérosante des processus toxi-infectieux lents, notamment du processus tuberculeux. Cette influence sclérosante se produit non seulement au voisinage immédiat des foyers tuberculeux, mais loin de ces foyers, dans d'autres organes.

Rien d'étonnant à ce que l'endocarde, membrane de vitalité médiocre, soumise dans quelques-unes de ses parties à des excitations incessantes et à des pressions répétées arrive à être lésée.

Tout indique dans le processus fibreux, que nous avons étudié surtout au niveau de l'endocarde, un travail d'organisation lente d'un tissu conjonctif resté encore en certains points au stade embryonnaire, et dont l'évolution au lieu de se renfermer dans les limites du temps normal s'accomplit plus vite du fait de cette irritation formative. Le tissu deviendra plus vite fibreux, parce que l'irritation physiologique a dépassé le but : c'est, en résumé, de la sénilité précoce localisée. On voit du reste des exemples analogues de ce travail d'organisation dans ces faits de transformation osseuse des cartilages du larynx chez les tuberculeux, survenant sous l'influence d'une irritation chronique de même nature.

Est-il possible d'aller plus loin et d'admettre que ce processus sclérosant, résultat de l'intoxication tuberculeuse lente, pourra s'affirmer

chez les héréditaires de tuberculeux par une tendance évolutive semblable? Cette supposition est assurément vraisemblable, lorsqu'on voit les tissus des héréditaires de tuberculeux (scrofuleux ou chlorotiques) arriver d'une façon précoce à une organisation adulte, être fixés dans leur forme avant d'avoir atteint leur développement complet.

Les faits bien connus d'atrophie ou de sténoses congénitales, de scléroses ou de sténoses acquises chez les tuberculeux, en sont des exemples. Il devient dès lors peut-être possible d'identifier sous une même influence pathogénique les rétrécissements localisés acquis, les rétrécissements de même nature congénitaux et même l'hypoplasie angio-hématique : aussi avons-nous tendance à rapprocher de la sténose mitrale pure certaines variétés de sténoses orificielles pures (Ret. aortique. Ret. de l'art. pulmonaire. Ret. tricuspidien), dont l'étiologie est non moins obscure, l'évolution non moins spéciale.

Si les valvules ne sont pas altérées, on n'observe aucune manifestation clinique; si les valvules sont altérées, et il s'agit alors de sténose orificielle, on constate les signes de cette sténose.

II

Le *rétrécissement mitral pur* plus ou moins précoce dans son développement (il existe quelques exemples de congénitalité) se développe surtout chez la femme (Landouzy), et notamment chez la femme chlorotique (Potain, Landouzy). On peut le renconter également chez l'homme lymphatique. Son individualité anatomo-clinique est nettement définie, Or on connait depuis longtemps les relations de la tuberculose, de la chlorose, et du lymphatisme.

De même que l'on trouve dans l'étude clinique du rétrécissement mitral pur, la preuve indéniable de l'existence de la chlorose, du lymphatisme, de même il est possible de retrouver dans les antécédents personnels ou héréditaires des malades porteurs d'un rétrécissement mitral pur, ou dans l'étude pathogénique du lymphatisme et de la chlorose, l'explication des rapports existant entre ces deux ordres de lésions.

Ces antécédents sont des plus caractéristiques; leur histoire varie peu. Toujours ou presque toujours il s'agit de jeunes filles ou de

jeunes garçons issus de *souche tuberculeuse*, qui ont conservé de leur enfance des traces persistantes de lymphatisme qui, durant une adolescence chétive, sont devenus chlorotiques, ou sont restés en suspicion de tuberculose.

De là à établir les rapports de la tuberculose et du rétrécissement mitral pur, il n'y a qu'un pas, qu'il paraît légitime de franchir. En présence de ces faits cliniques indiscutables, on était en droit de se demander si le rétrécissement mitral pur, si différent des autres cardiopathies, si caractéristique dans son évolution, n'emprunte pas justement ces caractères particuliers à la cause dont il relève, au terrain sur lequel il évolue. Cette idée, des rapports de la tuberculose et du rétrécissement mitral pur, émise par le professeur Potain, soupçonnée par le professeur Tripier, est celle que nous croyons devoir défendre avec certaines modifications.

La tuberculose est en réalité trente-cinq fois plus fréquente chez les malades atteints de rétrécissement mitral pur, que chez ceux atteints d'autres lésions valvulaires où elle fait pour ainsi dire défaut,

Ces rapports de la tuberculose avec le rétrécissement mitral pur sont en contradiction avec la loi de Rokitansky, mais ils la confirment en ce sens que la tuberculose pulmonaire s'efface ou s'éteint progressivement chez les individus porteurs de rétrécissement mitral pur : il y a là un véritable antagonisme d'évolution. Renaut, Lépine ont expliqué cet antagonisme par l'existence de l'œdème pulmonaire d'orgine cardiaque, Caennens, élève de Tripier, par les propriétés antifermentatives ou antitoxiques du sérum transsudé à travers les vaisseaux pulmonaires. Notre maître, le professeur Potain, oppose depuis longtemps les affections cardiaques avec *hyperémie pulmonaire* formant obstacle à l'évolution de la tuberculose pulmonaire, aux cardiopathies avec *anémie pulmonaire* favorisant au contraire l'évolution de la tuberculose (comme le rétrécissement de l'artère pulmonaire par exemple). Le malade atteint de rétrécissement mitral pur meurt cardiaque, alors que celui atteint de rétrécissement de l'artère pulmonaire meurt tuberculeux.

Dans les faits rapportés par le professeur Potain, dans les faits observés par nous-même, toujours la tuberculose restait localisée ou discrète, paraissait même en voie de régression.

A notre avis, il faut tenir compte également de ce fait que les formes

de tuberculose rencontrées chez les malades atteints de rétrécissement mitral ont une évolution lente dès le début, sont *l'expression d'une infection atténuée originellement*. Tantôt, en effet, au lieu de tuberculose pulmonaire discrète, il s'agissait de tuberculose ganglionnaire ou osseuse, en voie d'évolution torpide.

Et du reste, même dans le rétrécissement de l'artère pulmonaire, où les conditions favorables à l'évolution de la tuberculose pulmonaire sont réalisées, cette tuberculose évolue cependant lentement (C. Paul). Bonet faisait d'autre part remarquer que les signes de rétrécissement mitral s'observent surtout chez les *chlorotiques qui guérissent*.

De l'urémie chez les phtisiques. (Mémoire présenté à la Faculté de médecine, 1896.)

Le professeur Bouchard a démontré que l'urémie est une intoxication résultant de la rétention dans l'économie de tous les poisons que renferme l'urine, et dont les sources sont essentiellement multiples. L'urémie est par conséquent loin d'être le résultat d'un processus univoque dépendant exclusivement de l'insuffisance de la dépuration rénale.

Selon la maladie, cause de la lésion rénale, selon l'état de l'organisme malade, selon la nature, le degré ou le siège des lésions rénales, l'élimination, la nature et la quantité de substances éliminées sont variables. Le professeur Bouchard nous a appris que les urines des cholériques injectées à des animaux produisent des effets très différents de l'urine normale. Feltz, Roger et Gaume, chez les scarlatineux, les pneumoniques, les rhumatisants, ont noté également les variations de la toxicité urinaire.

Dans l'étude faite par nous de *l'urémie des phtisiques* après un exposé des lésions rénales simples ou spécifiques, que l'on peut rencontrer chez les tuberculeux, et des formes de tuberculose dans lesquelles on la rencontre, nous nous sommes efforcé de montrer que l'urémie des tuberculeux, relativement rare du reste, avait une physionomie bien spéciale, permettant de la distinguer des autres variétés d'urémie.

Il s'agit d'urémie *gastro-intestinale ou dyspnéique*. Si par hasard les phénomènes nerveux apparaissent il s'agit de coma ou de ces variétés de subdélire tranquille si fréquent à la période terminale de la cachexie tuberculeuse. La *grande urémie, l'urémie convulsive ne s'observe pas*.

En résumé les manifestations urémiques rencontrées chez les tuberculeux atteints de lésions rénales simples ou spécifiques ressortissent à l'urémie *lente, atténuée*. Même chez l'enfant où les convulsions urémiques sont si fréquentes, eu égard à l'excitabilité de leur système nerveux en superactivité de développement, les modalités gastro-intestinale et dyspnéique, rarement la forme délirante s'observaient.

Les types épileptique, tétanique, ataxique de l'urémie cérébrale font totalement défaut.

De plus, l'urémie initialement dyspnéique, ou gastro-intestinale, affecte le même type jusqu'à la fin; autre caractère différentiel avec les autres variétés d'urémies.

Nous avons recherché le pourquoi de ces différences dans l'étude des conditions pathogéniques de l'urémie chez les tuberculeux.

Trois facteurs principaux contribuent à produire l'urémie: α. L'infection ou l'intoxication;

β. L'auto-intoxication résultant du défaut ou de la suppression du fonctionnement de certains viscères (poumon, foie, intestin)

γ. La rétention de ces divers produits par la suppression de l'émonctoire rénal.

A côté de l'infection bacillaire créant dans le rein la granulation, agissent les infections secondaires et surtout l'intoxication tuberculeuse (dégénérescence amyloïde du rein par injection de tuberculine (Bouchard, Charrin); néphrite tuberculineuse (Chauffard), etc., etc.). Il faut de plus accorder une certaine influence aux intoxications secondaires et aux altérations viscérales (troubles intestinaux, hépatiques, pulmonaires.

Toutes ces causes altèrent le rein; elles altèrent auparavant ou simultanément l'organisme en général, comme en témoignent les modifications apportées à l'état du sang, à l'état des urines, mais elles ont une action plus ou moins particulière.

Il est à remarquer, par exemple, que la *tuberculine* ne tient pas sous sa dépendance *les phénomènes convulsifs* contrairement aux

sels de potasse et peut-être cela pourrait-il expliquer pourquoi les accidents nerveux au cours de la tuberculose pulmonaire chronique ne sont presque jamais caractérisés par les *convulsions* ou les *contractures*, réserve faite bien entendu des localisations méningées.

De plus, la tuberculine, douée d'une action vaso-dilatatrice (Bouchard), jouant un rôle dans l'hypotension des tuberculeux (voir nos expériences), peut s'opposer, grâce à cette hypotension, à l'apparition d'accidents convulsifs. Il y a là un fait inverse de ceux rapportés par Vaquez et Nobécourt, de l'*hypertension maxima* lors des *accès éclamptiques*.

L'injection de tuberculine diminue l'alcalinité du sang; or, cette alcalinité est très amoindrie chez les tuberculeux, non seulement du fait de l'intoxication tuberculeuse, mais encore, par suite du jeûne, de la cachexie, de l'amaigrissement, de la destruction des hématies et des lésions viscérales qui se manifestent chez les tuberculeux Il y a chez le tuberculeux, pour toutes ces raisons, une véritable *intoxication acide*.

Or, le rôle de l'intoxication acide de l'organisme dans la production des accidents urémiques paraît assez bien établi. Plusieurs des accidents de l'urémie sont parfaitement comparables à ceux que provoque l'intoxication expérimentale par les acides dilués (Drouin). De plus, cette intoxication acide chez les tuberculeux ne peut signifier que deux choses : soit, la diminution des bases de soude et potasse (diminution de la soude constatée par Becquerel, Rodier, etc.), soit, la neutralisation de ces bases par la formation d'acides. Dans les 2 cas se peut trouver la raison de l'absence des *phénomènes urémiques convulsifs*, qui paraissent relever surtout de l'action de la potasse (Bouchard).

Donc, intoxication tuberculineuse, intoxication acide s'opposent à l'apparition des accidents convulsifs chez les tuberculeux.

Si on joint à ces deux causes, la dépression nerveuse habituelle au tuberculeux cachectique, l'existence même de cette cachexie, on peut, à notre avis, expliquer d'une façon suffisante pourquoi l'urémie des tuberculeux n'est pas, contrairement à l'urémie gravidique, convulsive.

Il faut remarquer, en dernier lieu, que l'urémie *lente*, propre au tuberculeux, se manifeste surtout par les formes, gastro-intestinale et dyspnéique, c'est-à-dire par des symptômes qui chez le tuberculeux

trouvent d'autant plus leur raison d'être, que le poumon et les voies digestives lésés constituent un véritable lieu de moindre résistance.

Nous étudions, en dernier lieu, les conséquences diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques qui résultent de ces données pathogéniques.

Des infections secondaires consécutives à la tuberculose pulmonaire.

Dans ce Mémoire présenté également à la Faculté de médecine, nous avons étudié les formes de tuberculose pulmonaire dans lesquelles se manifestent les infections secondaires; les foyers de ces infections, crachats, cavernes, inflammations péri-tuberculeuses, autres viscères, les portes d'entrée et les voies de pénétration de ces infections.

α. Les examens du sang des tuberculeux ont donné des résultats assez dissemblables, tantôt à peu près constamment positifs, tantôt au contraire absolument négatifs. Nos recherches, déjà mentionnées dans le *Précis de Bactériologie* de Wurtz, faites au moyen du procédé de Straus (prise de sang, par piqûre d'une veine superficielle de l'avant-bras, au moyen d'une seringue de Pravaz), nous ont donné 5 résultats positifs sur 30 cas; deux fois il s'agit du staphylocoque doré, une fois du streptocoque, deux fois du staphylocoque blanc. Cette proportion montre, à vrai dire, la possibilité mais aussi la rareté de la présence des infections secondaires dans le sang. Dans tous nos cas, les cultures *étaient tardives*, donnaient à peine *une* et *deux* colonies, témoignant ainsi de la vitalité faible des micro-organismes constatés. Peut-être faut-il expliquer cette diminution de vitalité par la diminution du degré hémo-alcalinométrique du milieu sanguin.

β. Nous avons ensuite envisagé le rôle du processus tuberculeux vis-à-vis des infections secondaires, en tant que processus localisé aux poumons ou en tant que processus spécifique. Nous avons rappelé à ce propos les expériences de Babès, de Klein et les nôtres sur l'action favorisante de la tuberculine à l'égard des infections secondaires.

γ. Le rôle des infections ou mieux des toxi-infections secondaires à

l'égard de la tuberculose pulmonaire a été étudié en dernier lieu : tels leur rôle dans les processus inflammatoires juxta-tuberculeux, dans le processus ulcéreux, dans la détermination de la fièvre hectique avec les conséquences pronostiques et thérapeutiques qui en découlent.

Accessoirement nous mentionnons la possibilité d'une toxi-infection d'origine intestinale pour expliquer l'existence d'un syndrome terminal qu'il nous a été donné d'observer chez des tuberculeux cavitaires atteints d'une lésion ulcéreuse de l'intestin, plus particulièrement du gros intestin. Il s'agit de malades qui, dyspnéiques, et en proie aux souffrances que provoque l'état désolant dans lequel ils se trouvent, passent sans raison aucune et en l'espace de quelques heures à un état d'assoupissement paisible, d'indifférence et de quasi-hébétude tout à fait caractéristique. Ils répondent qu'ils ne souffrent plus, qu'ils vont beaucoup mieux que la veille. Cette sorte de quiétude exclusivement terminale, bien distincte de l'euphorie habituelle à certains tuberculeux, forme un contraste frappant avec le tableau si grave en apparence qui existait peu auparavant; elle est l'indice d'une fin rapide; en pareil cas, les phénomènes généraux ou physiques ne sont pas modifiés, seule la diarrhée qui pouvait exister disparaît. A l'autopsie on trouve toujours l'existence d'une tuberculose intestinale, à localisation cæcale surtout prononcée.

OBSERVATIONS ET DOCUMENTS

Observations et documents (*in* thèse L. Wateau. Paris, 1894). **De l'influence des affections à streptocoques sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire**).

Dans ce travail se trouve discutée la question de l'érysipèle dit salutaire.

S'il est vrai que, dans certaines observations, une tuberculose cutanée, le lupus par exemple, a paru réellement influencée dans un sens favorable par l'évolution intercurrente d'un érysipèle, qu'un abcès froid (obs. de Verneuil et Baretta), a pu subir d'heureuses modifications et guérir à la suite d'irruption de microbes pyogènes, les faits sont en réalité peu nombreux. Aussi ne vient-il plus à l'idée de personne d'exposer, comme on le faisait autrefois, à la contagion de l'érysipèle, ou, comme on a pu le tenter, à l'infection streptococcique expérimentale, les personnes atteintes de lésions scrofuleuses torpides. Les faits ayant trait à l'influence favorable de l'érysipèle sur une lésion tuberculeuse éloignée (tuberculose pulmonaire), ne tiennent pas devant ceux beaucoup plus nombreux où la tuberculose a subi du fait de l'érysipèle une aggravation notable. On connaît, par contre, le rôle manifeste de l'infection streptococcienne dans la pathogénie des inflammations circumcaséeuses, de certaines variétés des formes aiguës de la tuberculose. L'expérimentation (Babès, Klein, et voir thèse (*Lésions de l'endocarde chez les tuberculeux*) a montré d'autre part l'action du poison tuberculeux sur les streptocoques.

Si donc le streptocoque inoculé au niveau d'une tuberculose cutanée peut au même titre que le vésicatoire, que la tuberculine, déterminer une réaction inflammatoire vive qui activera le processus curateur, il ne peut nullement être considéré comme un micro-organisme antagoniste du bacille tuberculeux.

Observation (*in* thèse Basset. Paris, 1893). **Des formes atténuées de l'infection puerpérale.**

Il s'agit d'une jeune femme qui, atteinte après son accouchement d'une forme légère de fièvre puerpuérale, présenta successivement, un abcès du sein à streptocoques, puis une angine pultacée à streptocoques. C'était là un exemple des modalités atténuées de l'infection puerpérale, et de l'atténuation successive sur un même organisme, de la virulence du streptocoque pyogène.

Observations (*in* thèse R. Gochbaum. Paris, 1894) **sur l'évolution du rétrécissement mitral pur, basée sur la modification des signes physiques.**

Observations et documents (*in* thèse A. Eid. Paris, 1894). **Du pronostic éloigné des manifestations rénales de la scarlatine.**

Dans une proportion relativement fréquente, le rein atteint à un degré variable au cours d'une scarlatine, ne récupère pas son intégrité première. Si la néphrite scarlatineuse peut avoir une évolution bénigne, notamment chez les enfants, elle peut parfois (Brault, Bouchard, Gaucher, Potain, etc., etc.) passer à l'état chronique. Le rôle de l'élément infectieux (Bouchard) ne se borne pas à la manifestation rénale immédiate mais a des conséquences plus éloignées; le rein, en toute occurence, reste plus sensible aux atteintes ultérieures. L'hypertension artérielle, l'hypertrophie cardiaque sont les meilleurs signes du passage à l'état chronique de la lésion rénale. Ces données entraînent des conséquences d'hygiène prophylactique et de thérapeutique active qui peuvent atténuer dans une large mesure la gravité ou la fréquence de ces lésions rénales.

Observations (*in* thèse Mlle Reless. Paris, 1896). **Valeur diagnostique de la dureté du premier bruit dans le rétrécissement mitral pur.**

Observations et documents (*in* thèse Melo, Paris, 1896). **Cardiopathies valvulaires et névroses.**

Observations et documents à l'appui de cette idée soutenue notam-

ment par M. Potain, que les cardiopathies valvulaires peuvent s'accompagner, à diverses périodes de leur évolution, de troubles nerveux ressortissant à l'hystérie, à la neurasthénie, à l'épilepsie, à la folie; ces cardiopathies agissant le plus souvent, à titre de cause occasionnelle ou prédisposante, mais parfois à titre de cause réellement déterminante.

Observations et documents (*in* thèse Nasra. Paris, 1896). **Contribution à l'étude clinique des névroses post-infectieuses.**

Ces documents et ces observations sont tirés d'un Mémoire (non publié) sur la pathogénie des névroses post-infectieuses à l'appui de l'idée soutenue par Grasset, Teissier (de Lyon), etc., etc., que les infections comme les intoxications peuvent créer non seulement des lésions nerveuses mais également des troubles nerveux purement fonctionnels ressortissant à l'hystérie, la neurasthénie, l'hystéro-neurasthénie.

Observation (*in* thèse de L. Magdelaine. Paris, 1897). **Contribution à l'étude des souffles cardio-pulmonaires (souffles diastoliques de la base).**

Observation (*in* thèse E. Legrand. Paris, 1897). **Étude de l'intoxication aiguë par le sublimé.**

Observation (*in* thèse L. Cazin. Paris, 1897). **Communication congénitale entre l'aorte et l'artère pulmonaire.**

Documents et observations (*in* thèse H. Machado. Paris, 1897). **De la valeur séméiologique de la percussion de l'oreillette gauche.**

Travail à l'appui de la valeur de la recherche de l'augmentation de la matité auriculaire, dans le rétrécissement mitral notamment.

PUBLICATIONS DIVERSES. — REVUES CRITIQUES

Du Tétanos, étude expérimentale clinique et thérapeutique (in *Semaine médicale*, 25 mars 1893).

Leçons de clinique médicale du Professeur Potain, publiées in *Semaine médicale*, années 1894, 1895, 1896, 1897.

Ces leçons doivent paraître dans un deuxième volume des **Cliniques de la Charité.**

Analyses in *Arch. de Méd. exp.* et in *Semaine médicale*, années 1894, 1895, 1896, 1897.

Rapport pour le Congrès de la tuberculose de 1898, *sur l'influence des rayons Rœntgen dans la tuberculose pulmonaire*[1].

1. Des expériences faites par nous, sur la demande du professeur Potain, soit avec les rayons X, soit avec les rayons simplement fluorescents, sur des cultures de tuberculose, ont été jusqu'à présent négatives, comme les expériences du même genre tentées avant nous.

TABLE DES MATIÈRES

A. Bactériologie et Médecine expérimentale.

B. Pathologie générale, Clinique médicale et Anatomie pathologique.

36610 — Imp. générale Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.